

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
MVDr. Mgr. Peter Mrva, MPH
Sekcia farmácie a liekovej politiky
Limbová 2
837 52 Bratislava 37

V Bratislave dňa 10.7.2020

Vec: Vyjadrenie k výzve na vyjadrenie sa k podkladu rozhodnutia v rámci konania vo veci zmeny charakteristík referenčných skupín liekov zaradených v zozname kategorizovaných liekov (ďalej len „ZKL“), konanie ID 17934

Dňa 3.7.2020 Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „**Ministerstvo**“) zverejnilo na svojom webovom sídle výzvu v rámci konania ID 17934 (dostupné na <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/17934>) (ďalej len „**Výzva**“), ktorou vyzvalo účastníkov konania, aby sa pred vydaním rozhodnutia vyjadrili k jeho podkladu uvedeného v prílohe Podklad prvostupňového rozhodnutia, v zmysle ktorého sa navrhuje určiť pre **úhradovú skupinu č. 549** (ďalej ako „**Úhradová skupina**“) maximálna výška úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva resp. skupinová úhrada (ďalej len „**ÚZP2**“) vo výške 3,027 eur.

Úhradovú skupinu tvoria nasledovné referenčné skupiny:

Číslo úhradovej skupiny (koeficient)	Referenčné skupiny tvoriace úhradovú skupinu (ATC, liečivo, cesta podania, množstvo liečiva v liekovej forme)	Aktuálne určená ÚZP2 v zmysle druhostupňového rozhodnutia v konaní ID 17173
549 (koeficient 1)	L04AD02 Takrolimus p.o. predĺžené uvoľňovanie 0,5 mg (30 ks)	6,000 eur
	L04AD02 Takrolimus p.o. predĺžené uvoľňovanie 5 mg (30 ks)	5,711 eur
	L04AD02 Takrolimus p.o. predĺžené uvoľňovanie 3 mg (30 ks)	5,370 eur
	L04AD02 Takrolimus p.o. predĺžené uvoľňovanie 1 mg (60 ks)	8,315 eur

V Úhradovej skupine resp. referenčných skupinách sú, okrem iných, zaradené nasledovné lieky držiteľa registrácie spol. **Astellas Pharma Europe B.V.**, Sylviusweg 62, Leiden, 2333 BE, Holandsko (ďalej len „**Držiteľ registrácie**“):

ATC	ŠÚKL kód	Názov lieku	Doplňok
L04AD02	39629	Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	cps pld 30x0,5 mg (blis.PVC/PVDC/Al)
L04AD02	39633	Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	cps pld 60x1 mg (blis.PVC/PVDC/Al)
L04AD02	39635	Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	cps pld 30x5 mg (blis.PVC/PVDC/Al)
L04AD02	76887	Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	cps pld 30x3 mg (blis.PVC/PVDC/Al)

Nakoľko Držiteľ registrácie nesúhlasí s návrhom ÚZP2 uvedeným pre Úhradovú skupinu v prílohe „Podklad prvostupňového rozhodnutia“, podáva prostredníctvom svojho zástupcu spol. Astellas Pharma s.r.o. konajúceho prostredníctvom Astellas Pharma s.r.o. organizačná zložka, Galvániho 15/C, 821 04, Bratislava nasledovné

VYJADRENIE,

pričom Držiteľ registrácie týmto pre vylúčenie pochybností uvádza, že ním nie je dotknuté jeho skoršie vyjadrenie v rámci tohto konania.

I. Právne posúdenie - Nedostatočné poklady a absencia špecifikácie navrhovanej zmeny ÚZP2

Aktuálne konanie bolo začaté na základe Oznámenia o začatí konania z podnetu Ministerstva vo veci zmeny charakteristik referenčnej skupiny liekov zaradených v ZKL (ďalej len „Oznámenie“) zverejneného dňa 22.11.2019 na webovom sídle Ministerstva. Ako uviedol Držiteľ registrácie vo svojom skoršom vyjadrení zo dňa 29.11.2019, z Oznámenia nie je možné určiť aká konkrétna zmena, z akého skutkového alebo právneho dôvodu sa zo strany Ministerstva navrhuje, žiadnym spôsobom sa v ňom neuvádza aké konkrétne zmeny Ministerstvo navrhuje, aké úvahy viedli Ministerstvo k začatiu tohto konania a ani konkrétne odôvodnenie navrhovaných zmien.

Hoci v aktuálne zverejnenom dokumente „Podklady prvostupňového rozhodnutia“ sa uvádza pri Úhradovej skupine návrh ÚZP2 vo výške 3,027 eur, stále nie je zrejmé, na základe akých podkladov Ministerstvo dospelo k tomuto návrhu, z akých úradne určených cien (ďalej len „ÚUC“) liekov Ministerstvo vychádzalo, ktoré lieky a ceny považuje za referenčné, aké úhrady príp. cenové boli brané do úvahy, aké okolnosti boli pri výpočtoch zohľadnené a k akému dátumu bol zohľadnený právny a skutkový stav (nie je jasný dátum stavu kategorizácie, ktorý sa má v rámci konania zohľadňovať). Ministerstvo v Oznámení ani v Podkladoch prvostupňového rozhodnutia nešpecifikovalo taktiež ustanovenia právnych predpisov, na základe ktorých sa má ÚZP2 Úhradovej skupiny prehodnocovať a nie je ani zrejmé v akom rozsahu a či platia informácie uvedené v Oznámení.

V prípade stanovenia ÚZP2 vo výške 3,027 eur by sa jednalo o jej určenie vo výške tretej najnižšej maximálnej ceny lieku vo verejnej lekární prepočítanej na štandardnú dávku liečiva spomedzi liekov zaradených Úhradovej skupine podľa § 5 ods. 3 vyhlášky č. 435/2011 Z. z., v znení neskorších predpisov (ďalej len „Vyhláška“) (viď tabuľka nižšie). **Tento spôsob určenia ÚZP2 pre Úhradovú skupinu bol odmietnutý pri ostatnej tzv. revízii úhrad**, konanie ID 17173 (dostupné na: <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/17173>), **keďže jeho dôsledkom by bol vznik neodvodnených doplatkov pre lieky Advagraf**, pričom najmä pre pacientov, ktorí už začali liečbu Advagrafom prakticky neexistuje možnosť zmeny na liečbu liekmi bez doplatkov (v tomto smere viď argumentáciu v časti II. nižšie). **Nakoľko podklady v konaní nie sú dostatočné (viď vyššie) Držiteľovi registrácie nie je zrejmé, prečo Ministerstvo navrhuje určiť ÚZP2 týmto spôsobom, ktorý pri ostatnej tzv. revízii úhrad odmietlo.**

ATC Kód	Typ lieku	Názov	ŠDL počet	Prepočet na MCV z KC	Konečná cena	UZP	DOP	DOP%	UZP2 IO	Uhr./Špec. skupina	KC na ŠDL
L04AD02		Takrolimus p.o. predĺžené uvoľňovanie 0,5 mg (30 ks) 5 mg							3,027000	3. najnižšia KC/ŠDL	
7298C	1G	Tacforius 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	3,000	5,87	9,08	9,08	0,00	0,0000%	Ind.obm.	U549	3,026667
2984D	2S	Dalliport 0,5 mg	3,000	5,87	9,08	9,08	0,00	0,0000%	Ind.obm.	U549	3,026667
39629	O	Advagraf 0,5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	3,000	12,63	18,00	9,08	8,92	49,5536%	Ind.obm.	U549	6,000000
L04AD02		Takrolimus p.o. predĺžené uvoľňovanie 1 mg (60 ks) 5 mg							3,027000	3. najnižšia KC/ŠDL	
2994D	2S	Dalliport 1 mg	12,000	27,68	36,32	36,32	0,00	0,0000%	Ind.obm.	U549	3,026667
7308C	1G	Tacforius 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	12,000	27,68	36,32	36,32	0,00	0,0000%	Ind.obm.	U549	3,026667
39633	O	Advagraf 1 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	12,000	81,01	99,78	36,32	63,46	63,5999%	Ind.obm.	U549	8,315000
L04AD02		Takrolimus p.o. predĺžené uvoľňovanie 3 mg (30 ks) 5 mg							3,027000	3. najnižšia KC/ŠDL	
3000D	2S	Dalliport 3 mg	18,000	38,28	49,03	49,03	0,00	0,0000%	Ind.obm.	U549	2,723889
7312C	1G	Tacforius 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	18,000	38,28	49,03	49,03	0,00	0,0000%	Ind.obm.	U549	2,723889
76887	O	Advagraf 3 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	18,000	78,37	96,66	54,49	42,17	43,6271%	Ind.obm.	U549	5,370000
L04AD02		Takrolimus p.o. predĺžené uvoľňovanie 5 mg (30 ks) 5 mg							3,027000	3. najnižšia KC/ŠDL	
3008D	2S	Dalliport 5 mg	30,000	72,36	89,54	89,54	0,00	0,0000%	Ind.obm.	U549	2,984667
7318C	1G	Tacforius 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	30,000	72,36	89,54	89,54	0,00	0,0000%	Ind.obm.	U549	2,984667
39635	O	Advagraf 5 mg tvrdé kapsuly s predĺženým uvoľňovaním	30,000	141,52	171,33	90,81	80,52	46,9970%	Ind.obm.	U549	5,711000

Vzhľadom na vyššie uvedené nedostatky podkladov je Držiteľovi registrácie obmedzená možnosť relevantne skutkovo sa v rámci konania vyjadriť a navrhnúť dôkazy, a teda riadne uplatňovať svoje práva a chrániť svoje oprávnené záujmy, čo nie je v súlade s ustanovením § 70 ods. 1 zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej ako „Zákon o rozsahu“). **Vo vzťahu k nedostatočným pokladom a absencii špecifikácie navrhovanej zmeny ÚZP2 viď argumentáciu uvedenú v skoršom vyjadrení Držiteľa registrácie zo dňa 29.11.2019, ktorá je naďalej relevantná.**

II. Skutkové posúdenie

1. Nezameniteľnosť referenčných skupín resp. liekov zaradených v Úhradovej skupine a možnosť neprehodnotiť ÚZP2 Úhradovej skupiny

V súlade so skorším vyjadrením v tomto konaní je Držiteľ registrácie toho názoru, že Úhradová skupina predstavuje naďalej špecifický prípad, kedy referenčné skupiny, ktoré ju tvoria, nemožno považovať za ekvivalentné alebo zameniteľné a kedy nie je vhodné určiť ÚZP2 spôsobom podľa § 5 Vyhlášky. Konkrétne dôvody uvádzame nižšie.

Určenie ÚZP2 ktorýmkoľvek spôsobom podľa § 5 Vyhlášky, a teda aj podľa § 5 ods. 3 Vyhláška, ako sa aktuálne navrhuje, by malo za následok zavedenie neúnosných doplatkov pre liek Advagraf vo všetkých silách. Pacienti po transplantácii vyžadujúci jednotlivé sily Advagrafu samostatne, alebo aj v kombinácii, by teda stratili terapeutickú možnosť bez doplatkov. Ohrozený by bol dobre a stabilne fungujúci systém liečby imunosupresívami, pre zabezpečenie čo najlepšieho dlhodobého prežívania pacientov po orgánových transplantáciách pri čo najnižšom počte komplikácií.

Takrolimus môžu predpísať a meniť iba lekári so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a s manažmentom pacientov po transplantácii, ktorí ako jediní môžu rozhodovať aj o zmenách dávky, prípadne o zmenách lieku, pokiaľ by to bolo medicínsky odôvodnené. V minulosti boli v zahraničí zaznamenané prípady poškodenia zdravia pacientov v dôsledku zámény rôznych foriem takrolimu, preto by pacienti nemali strieďať lieky od rôznych výrobcov, ani skladať svoju dávku kombináciou síl od rôznych výrobcov (SPC Advagraf).¹

V roku 2011 publikoval poradný výbor Európskej spoločnosti pre orgánové transplantácie (ESOT) odporúčania týkajúce sa generickej substitúcie imunosupresívnych liekov.² Poradný výbor spoločnosti ESOT okrem iného odporúča, že prechod medzi originálnym a generickým zložením a aj medzi rôznymi generickými zloženiami by mal iniciovať len transplantológ, ako aj to, že každý takýto prechod je nevyhnutné starostlivo sledovať, aby sa zaistilo stanovenie správneho terapeutického indexu. Ďalej sa je potrebné vyhýbať opakovanej následnej substitúcii inými generickými zloženiami a pacienti by mali byť o generickej substitúcii informovaní a poučení o spôsobe identifikovania rôznych zložení rovnakého lieku a v prípade nekontrolovaných substitúcií by mali upozorniť transplantológa. Okrem toho existujú aj obdobné odporúčania niekoľkých európskych regulačných orgánov, napr. v Dánsku,³ Nórsku,⁴ Španielsku⁵ a Spojenom kráľovstve.⁶ Osobitný záujem vyvolalo odporúčanie britského Regulačného úradu pre lieky a zdravotníctvo (MHRA), podľa ktorého by sa mali produkty s takrolimusom predpisovať a vydávať tak, aby sa nekombinovali lieky s rôznymi názvami / od rôznych držiteľov registrácií. V Nemecku sú perorálne zloženia takrolimusu klasifikované ako nezameniteľné (nariadenia *Aut Idem*).⁷

Ako ustanovuje Metodický pokyn hlavného odborníka Ministerstva pre orgánové transplantácie⁸, s ohľadom na nepredikovateľný epidemiologický vývoj v dôsledku COVID-19, pacienti po orgánových transplantáciách sú vo vysokom riziku COVID-19 s ťažkým priebehom infekcie, a preto by mali byť ambulantné kontroly, keď je stav pacienta stacionárny, redukované na minimum. Navrhované určenie jednotnej ÚZP2 by malo za následok nevyhnutnosť zmeny liečby u 90% pacientov z celej Slovenskej republiky po transplantácii užívajúcich Advagraf v jednotlivých špecializovaných transplantáčnych centrách z čisto ekonomických dôvodov, bez prihliadnutia na medicínsku odôvodnenosť takejto zmeny, čo by si vyžadovalo častejšie ambulantné kontroly, ktoré môžu mať negatívny dopad na zdravie a život pacientov po orgánových transplantáciách. Takáto zámena by bola v konečnom dôsledku neekonomická vzhľadom na častejšie kontroly v transplantáčnych centrách, zvýšenú potrebu laboratórnej diagnostiky, prepravu, nadmernú záťaž pre lekárov, sestry aj samotného pacienta, možné komplikácie, rejekciu štepu, hospitalizáciu, retransplantácie, návrat do dialýzy a v neposlednom rade na riziko ochorenia COVID-19. **Je nelogické, aby po nesmiernom úsilí vynakladanom na zvýšenie počtu darcov orgánov, mal transplantáčny program a osud stabilne nastavených pacientov, ktorí absolvovali neľahkú cestu a sú v invalidite s nízkymi príjmami, ohroziť nemedicínsky manažment liečby.**

Takrolimus je v súčasnej dobe v celosvetovom meradle základom väčšiny imunosupresívnych režimov u pacientov po transplantácii solidných orgánov. Vzhľadom k charakteru liečby ide o liečbu z vitálnej indikácie. Európska lieková agentúra (EMA) považuje takrolimus za liek s úzkym terapeutickým indexom (NTID)⁹ a organizácia Health Canada za liek s kritickou dávkou (CDD). Tieto označenia znamenajú, že komparatívne malé rozdiely v dávke alebo koncentrácii takrolimusu môžu viesť k zníženej účinnosti (napr. epizodam odmietnutia orgánu (Hrick a kol., 2015; Israni a kol., 2013)^{10,11}, alebo zvýšeným vedľajším účinkom (napr. nefrotoxické (Randhawa a kol., 1993)¹², riziku malignity (Carenco a kol., 2015)¹³ a infekcie vrátane reaktívacie vírusu (Cosio a kol., 2007)¹⁴. Koncentrácie v krvi preto musia zostať v úzkom terapeutickom rozpätí, aby sa predišlo dôsledkom nadmernej alebo nedostatočnej imunosupresie.

Ide o liečivo s **úzkym terapeutickým indexom**, vyznačujúci sa úzkym rozpätím medzi liečebnou a toxickou koncentráciou. dávkovanie sa nastavuje podľa individuálnej koncentrácie účinnej látky v krvi. a už malé zmeny v koncentrácii lieku a systémovej expozícii môžu viesť k značným zmenám v farmakodynamickej odpovedi. Preto je pravidelne monitorovanie hladín významné a nevyhnutné. (EMA, 2008)¹⁵.

V tejto súvislosti podotýkame, že v podmienkach Slovenskej republiky tento prístup potvrdzuje aj skutočnosť, že imunosupresívne liečivá (aj Takrolimus) nie sú uvedené v zozname liečiv, na ktoré sa vzťahuje generická proskripcia (príloha č. 1 zákon č. 362/2011 Z. z. v znení neskorších predpisov).

2. Dôsledky zmeny ÚZP2 na úhradu liekov hradených v režime osobitných prípadov úhrad

Hoci zdravotné poisťovne môžu (a v prípade liekov Advagraf by podľa názoru Držiteľa registrácie aj mali) uhrádzať lieky hradené v režime osobitných prípadov úhrad podľa § 88 ods. 8 Zákona o rozsahu v plnej výške, tieto v súčasnosti uplatňujú prax, že takéto lieky uhrádzajú za podmienok ako keby ich hradili na základe kategorizácie. To znamená, že navrhovaná zmena ÚZP2 by v praktickej rovine nemala dosah iba na úhrady na základe kategorizácie, ale aj na osobitné prípady úhrad. Navyše sa jedná o prípady, kedy je liečba liekmi Advagraf indikovaná v zahraničí spôsobom, že jej zmena nie je odporúčaná. V tomto smere je možné uviesť nasledovné príklady:

Dospelí pacienti po transplantácii pľúc sú *de novo* nastavení podľa protokolu Fakultnej nemocnice Motol, Česká republika, následne manažment liečby pokračuje v režime skupinovej výnimky „Registovaný liek v neschválenej indikácii“ udelenej na produkt, nie na účinnú látku, a preskripcnej výnimky pre doc. MUDr. Martu Hajkovú, CSc, MUDr. Andreu Šenkovú. Liečba podlieha schváleniu Ministerstva (na obdobie 6 mesiacov) a následne poisťovní (žiadosť o individuálnu výnimku pre úhradu lieku zo zdravotného poistenia ktorého použitie povolilo Ministerstvo).

Dospelí pacienti po transplantácii srdca, u ktorých bola potrebná zmena dávkovania, spravidla na nižšie dávky, čo dávkovaním Prografu (2x denne) nie je možné dosiahnuť, sú tiež v režime skupinovej výnimky „Registovaný liek v neschválenej indikácii“, udelenej na produkt, nie na účinnú látku, a preskripcnej výnimky pre doc. MUDR. Evu Goncalvesovú, PhD.

Vysoké doplatky spôsobia nedostupnosť liečby, pričom nie je možná zmena liečby, keďže výnimka je udelená na liek a presne definované časové obdobie a počet balení, s povinnou prílohou aktuálnej epikrízy, odôvodnením žiadosti pre začatie/pokračovanie liečby a vyhodnotením efektívnosti liečby. Pre túto skupinu pacientov nie je možné ani vrátenie doplatku zo strany poisťovne v rámci limitu spoluúčasti, keďže ide o nekategorizovanú indikáciu.

3. Nekontrolovaný presun časti pacientov na lieky Prograf resp. lieky zaradené v úhradovej skupine č. 548 - L04AD02 Takrolimus, p.o., všetky množstvá liečiva

Takto vzniknutá zámena je medzi odborníkmi z oboru transplantácií považovaná za nežiaducu, ale aj priam riziková pre pacienta z dôvodu nebezpečia výkyvov hladiny účinnej látky v krvi. Keďže sa jedná o látku s veľmi úzkym terapeutickým indexom môže aj malá odchýlka hladiny účinnej látky znamenať ohrozenie

nielen funkcie transplantovaného orgánu, ale i ohrozenie života pacienta (riziko nedostatočnej imunosupresie pri znížených, naopak riziko toxicity pri zvýšených hladinách).

Hladiny v krvi sú v porovnaní s Prografom vyrovnanjšie, jednoduché dávkovanie vedie k lepšej adherencii (Kuypers 2013)¹⁶ a nižšej intrapacientskej variabilite, ktoré majú priamy vplyv na mieru prežitia štepu a pacienta napr. dáta z Európskeho registru po transplantácii pečene (Adam 2015)¹⁷ ukazujúci v trojročnom horizonte štatisticky a klinicky významné rozdiely medzi Advagrafom a Prografom v prežívaní štepov (88% vs. 80%) a v prežívaní pacientov (88% vs. 82%). Dávkovanie Prografu 2x denne bolo v porovnaní s podávaním Advagrafu 1x denne vyhodnotené ako významné u pacientov po transplantácii obličiek a pečene (Neuberger 2017, COMMIT)¹⁸. Z medicínskeho hľadiska nekontrolovateľnou zámenou Advagrafu za inú formu hrozí zhoršenie stavu pacienta, čo predstavuje zhoršenie efektivity liečby, ako presne cielenej liečby. Vyššie uvedeným poukazujeme na skutočnosť, že lieky zaradené v Úhradovej skupine nie sú porovnateľné, ekvivalentné alebo zameniteľné s liekmi Prograf resp. liekmi zaradenými v úhradovej skupine č. 548 - L04AD02 Takrolimus, p.o., všetky množstvá liečiva.

Vzhľadom na vyššie uvedené argumenty predstavuje dotknutá Úhradová skupina špecifický a odôvodnený prípad, kedy táto nie je tvorená referenčnými skupinami resp. liekmi, ktoré sú ekvivalentné alebo vzájomne zameniteľné. Stanovenie ÚZP2 v zmysle § 5 Vyhlášky spôsobom, že pri liekoch Advagraf vzniknú doplatky, by bolo podľa názoru Držiteľa registrácie v rozpore so základnými princípmi kategorizácie liekov, v rámci ktorých sa majú zohľadňovať medicínske hľadisko a dostupnosť liečby a taktiež s dôvodovou správou k novele Vyhlášky účinnej od 22.2.2019, v zmysle ktorej má prísť k prehodnoteniu úhrady. Ako sa uvádza v predmetnej dôvodovej správe, hlavným cieľom novely Vyhlášky je precizovanie ustanovení podľa aktuálne platného zákona a doplnenie nových úhradových skupín, ktoré zohľadňujú medicínske hľadisko a dostupnosť liečby. V zmysle dôvodovej správy majú byť úhradové skupiny zostavené tak, „že pacient môže bez medicínskych obmedzení v rámci úhradovej skupiny prejsť z jedného lieku iný, s rovnakou cestou podania a rovnakou indikáciou podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku. Všetky lieky v rovnakej úhradovej skupine sú navzájom zameniteľné. Dodržanie tohto princípu zabezpečí, že pacientom v dôsledku revízie úhrad nevzrastú doplatky, ktorým by sa nemohli vyhnúť zmenou lieku, aj pri zohľadnení medicínskych obmedzení.“.

Stanovenie úhrady podľa § 5 Vyhlášky, a to ani spôsobom podľa § 5 ods. 3 Vyhlášky, ako sa navrhuje, nie je podľa Držiteľa registrácie v súlade ani s cieľmi proklamovanými v Analýze vplyvov na rozpočet verejnej správy, na zamestnanosť vo verejnej správe a financovanie návrhu k ostatnej novele Vyhlášky účinnej od 20.8.2019, kde sa uvádza „Hlavnými cieľmi návrhu je vytvoriť podmienky pre flexibilitu vykonávania revízie úhrad. Udržanie stability systému verejného zdravotného poistenia pri zabezpečení sociálne únosnej liečby liečivom alebo liečivami schválenými na rovnakú terapeutickú indikáciu. V návrhu sa dopĺňajú nové úhradové skupiny, ktoré zohľadňujú medicínske hľadisko a dostupnosť liečby. Úhradové skupiny sú zostavené tak, že pacient môže bez medicínskych obmedzení prejsť z jedného lieku na iný, podľa terapeutickkej indikácie lieku uvedenej v súhrne charakteristických vlastností lieku. [...]. Pacient bude mať nad'alej dostupnú sociálne únosnú liečbu liečivom alebo liečivami určenými na liečbu jeho ochorenia.“.

V § 7 Zákona o rozsahu sa taktiež uvádza, že pri stanovovaní výšky úhrady je nutné zohľadniť farmaceutickú charakteristiku lieku, odporúčané terapeutické postupy a účinnosť lieku potvrdenú klinickými skúškami. Máme za to, že Vyhláška zlúčením predmetných referenčných skupín do jednej Úhradovej skupiny nerešpektovala tieto špecifické kritériá zahrnuté v §7 Zákone o rozsahu a v tejto časti je podľa názoru Držiteľa registrácie v rozpore so zákonom ako právnym predpisom vyššej sily.

Návrh ÚZP2 nie je v súlade s vyššie uvedenými deklarovateľnými cieľmi a princípmi uvedenými vo Vyhláške a Zákone o rozsahu, keďže takýto postup podľa názoru Držiteľa registrácie (i) znižuje flexibilitu pri vykonávaní úhrad, (ii) znižuje sociálnu dostupnosť liečby, (iii) nezohľadňuje medicínske hľadisko a dostupnosť liečby a (iv) nejedná sa o situáciu, kedy pacient môže bez medicínskych obmedzení prejsť z jedného lieku na iný. Preto si Držiteľ registrácie dovoľuje požiadať Ministerstvo, aby neprehodnotilo ÚZP2 Úhradovej skupiny podľa § 5 Vyhlášky, a to ani spôsobom

podľa § 5 ods. 3 Vyhlášky, tak, aby všetky skupiny pacientov mali naďalej dostupnú liečbu bez doplatku pacienta.

Zo Zákona o rozsahu ani Vyhlášky nevyplýva pre Ministerstvo povinnosť automaticky pristúpiť k prehodnoteniu ÚZP2 alebo určení skupinových úhrad, hoci z formálneho hľadiska by tak mohlo urobiť. Podľa § 20 ods. 1 Zákona o rozsahu, o zmene charakteristík referenčnej skupiny rozhoduje Ministerstvo na základe žiadosti podľa § 14 alebo z vlastného podnetu. Podľa § 6 ods. 1 písm. h) Zákona o rozsahu Ministerstvo rozhoduje kategorizáciou liekov o zmene charakteristík referenčných skupín liekov zaradených v ZKL. Uvedené ustanovenia teda dávajú Ministerstvu možnosť na základe vlastného podnetu prehodnotiť charakteristiky konkrétnych úhradových a referenčných skupín. Rozhodovanie o tom, či a ako toto oprávnenie Ministerstvo využije je teda vecou správnej úvahy Ministerstva, pričom práve pri jej použití musí Ministerstvo aplikovať aj ostatné povinnosti a princípy vyplývajúce zo Zákona o rozsahu. Takúto správnu úvahu, kedy napriek započatiu konania nebolo vzhľadom na okolnosti rozhodnuté o zmene ÚZP2, Ministerstvo použilo aj v minulosti napríklad pri druhostupňovom rozhodnutí č. Z006401-2018-OF/K373_N576_N579 zo dňa 9.2.2018 (dostupné na <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/ObjectionDetails/373>) v rámci konania ID 12061 (dostupné na <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/12061>).

Ministerstvo je podľa § 70 ods. 1 Zákona o rozsahu v konaní povinné dbať na zachovávanie práv a právom chránených záujmov účastníkov konania a iných osôb. To zahŕňa napr. aj právo patientskej verejnosti na dostupnosť liekov bez neodôvodnených doplatkov. V situácii, keď má Ministerstvo možnosť na základe vlastného podnetu prehodnotiť charakteristiky konkrétnej úhradovej alebo referenčnej skupiny spôsobom, ktorý by mohol byť na ujmu účastníka alebo tretej osoby, ale aj možnosť neprehodnotiť charakteristiky konkrétnej úhradovej alebo referenčnej skupiny, je povinné zvoliť práve druhú z možností, pri ktorej ako pri jedinej je možné povinnosť podľa § 70 ods. 1 Zákona o rozsahu dodržať. Pokiaľ by Ministerstvo napriek vedomosti o dopade jeho rozhodnutia zvolilo prvú možnosť, právne vytvorí situáciu, kedy nebudú dodržané vyššie uvedené hlavné ciele a princípy kategorizácie.

Skutočnosť, že v prípade Úhradovej skupiny ide o vyššie uvedený druh odôvodneného prípadu potvrdilo aj Ministerstvo v rámci ostatného konania vo veci zmeny charakteristík referenčných skupín liekov zaradených v ZKL, ID konania: 17173 (dostupné na: <http://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/17173>). Vzhľadom na to, že v medziobdobí od rozhodnutia v konaní ID 17173 nedošlo k relevantnej zmene skutkového ani právneho stavu, má Držiteľ registrácie za to, že Ministerstvo by nemalo pristúpiť k prehodnoteniu ÚZP2 Úhradovej skupiny.

III. Záver

Vo svetle vyššie uvedeného Držiteľ registrácie verí, že Ministerstvo bude pri rozhodovaní v rámci tohto konania dbať o to, aby vyššie uvedené právne princípy, zásady a zákonné ustanovenia boli dodržané, a že Ministerstvo bude, v súlade s § 70 ods. 4 Zákona o rozsahu, dbať o to, aby v rozhodovaní o skutkovo zhodných alebo podobných prípadoch nevznikali neodôvodnené rozdiely.


Preto si týmto dovoľujeme požiadať, aby Ministerstvo prípadne konzultovalo vec s hlavným odborníkom Ministerstva pre organové transplantácie / Slovenskou transplantologickou spoločnosťou, aby nedošlo k závažnému dopadu na prežívanie, bezpečnosť a kvalitu života pacientov a

I. bud' zastavilo konanie vo vzťahu k Úhradovej skupine na základe neexistencie dôvodu pre jeho začatie podľa § 78 ods. 1 písm. e) Zákona o rozsahu,

eventuálne, ak by sa Ministerstvo nestotožnilo s návrhom vyššie, aby

II. v rámci tohto konania neprehodnotilo ÚZP2 pre Úhradovú skupinu podľa § 5 Vyhlášky, a to ani spôsobom podľa § 5 ods. 3 Vyhlášky, t.j. aby nedošlo k zmene ÚZP2 a bol zachovaný stav platný od 1.1.2020.

S úctou



Astellas Pharma Europe B.V.

Zastúpená Astellas Pharma s.r.o., konajúca prostredníctvom Astellas Pharma s.r.o., organizačná zložka

RNDr. Martina Krajčírová, splnomocnený zástupca

Zdroje:

- ¹ Súhrn charakteristických vlastností lieku Advagraf (posledná revízia 03/2020)
- ² Committee Recommendations on Generic Substitution of Immunosuppressive Drugs. European Society for Organ Transplantation 2011; 24:1135-1141.
- ³ <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/news/generic-substitution-terminated-for-oral--tacrolimus>
- ⁴ http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Takrolimus-settes-ikke-på-Byttelisten.aspx
- ⁵ <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/medNoSustituibles/home.htm>
- ⁶ <https://www.gov.uk/drug-safety-update/oral-tacrolimus-products-prescribe-and-dispense-by-brand-name-only-to-minimise-the-risk-of-inadvertent-switching-between-products-which-has-been-associated-with-reports-of-toxicity-and-graft-rejection>
- ⁷ https://www.g-ba.de/downloads/83-691-502/AM-RL-VII-Aut-idem_2018-09-15.pdf
- ⁸ Metodický pokyn hlavného odborníka MZ SR pre orgánové transplantácie určený pre manažment pacientov po orgánových transplantáciách, transplantlačný a odberový program v období núdzového stavu v dôsledku pandémie COVID-19
- ⁹ EMA/618604/2008 Rev. July 2010, EWP of the CHMP
- ¹⁰ Hricik DE, Formica RN, Nickerson P, et al. Adverse Outcomes of Tacrolimus Withdrawal in Immune-Quiescent Kidney Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2015.
- ¹¹ Israni AK, Riad SM, Leduc R, et al. Tacrolimus trough levels after month 3 as a predictor of acute rejection following kidney transplantation: a lesson learned from DeKAF Genomics. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2013;26(10):982-989.
- ¹² Randhawa PS, Shapiro R, Jordan ML, Starzl TE, Demetris AJ. The histopathological changes associated with allograft rejection and drug toxicity in renal transplant recipients maintained on FK506. *Clinical significance and comparison with cyclosporine. The American journal of surgical pathology*. 1993;17(1):60-68.
- ¹³ Carencó C, Assenat E, Faure S, et al. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: a dose effect relationship. *Am J Transplant*. 2015;15(3):678-686.
- ¹⁴ Cosio FG, Amer H, Grande JP, Larson TS, Stegall MD, Griffin MD. Comparison of low versus high tacrolimus levels in kidney transplantation: assessment of efficacy by protocol biopsies. *Transplantation*. 2007;83(4):411-416.
- ¹⁵ EMA/618604/2008 Rev 2. July 2010.
- ¹⁶ Adam R. et al., Improved Survival in Liver Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *American Journal of Transplantation* 2015, 15: 1267-1282 Wiley Periodicals Inc. Doi: 10.1111/ajt.13171
- ¹⁷ Kuypers Dirk R.J. et al., Improved Adherence to Tacrolimus Once-Daily Formulation in Renal Recipients: A Randomized Controlled Trial Using Electronic Monitoring, *Transplantation Volume 95, Number 2, January 27, 2013* doi: 10.1097/TP.0b013e3182725532
- ¹⁸ Neuberger JM et al., Practical Recommendations for Long-term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation*. 2017 Apr;101(4S Suppl 2): S1-S56. doi: 10.1097/TP.0000000000001651